

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA



TRABAJO FIN DE GRADO

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES Y
ESTUDIO DE SU UTILIZACIÓN EN DOS FARMACIAS
COMUNITARIAS DE LA ISLA DE TENERIFE

Autor: Alejandro González Ortiz

Tutor: Domingo Martín Herrera

2020

ÍNDICE

1. Abstract.....	3
2. Introducción	4
2.1. Uso de los inhibidores de la bomba de protones en España	4
2.2. Factores condicionantes del consumo elevado de IBP	6
2.3. Mecanismo de acción.....	7
2.4. Indicaciones, posología y eficacia.....	8
2.5. Seguridad y prescripción de los IBP.....	10
2.6. Reacciones adversas	11
2.7. Interacciones farmacológicas de los IBP.....	12
3. Objetivos.....	13
4. Material y métodos	13
5. Resultados.....	15
6. Discusión	20
7. Conclusiones	23
8. Referencias bibliográficas.....	24

1. ABSTRACT

In recent years, the unjustified use of proton pump inhibitors (PPI) in our country has considerably increased. This thesis analyses, on one side, the general characteristics of PPIs and, on the other side, their use in two community pharmacies in the island of Tenerife. Information collection was made through the elaboration of a survey directed to patients that were picking up a prescribed PPI. This method allowed to gather information on the adequacy of PPI prescriptions to the indications made to these patients, as well as on a possible rebound effect and the degree of adherence of patients.

Results show a high prescription level of PPIs in unjustified clinical cases and/or a high indefinite consumption, without a proper regular re-evaluation of its continuity. The study highlights their high prescription as gastroprotective agents compared to drugs not linked to NSAIDs. Similarly, a relevant rebound effect and low level of treatment adherence were confirmed. Results reveal a need to raise awareness among healthcare professionals in order to check long term treatments and/or treatments which are not suitable for PPIs. The implementation of a gradual reduction strategy in order to avoid the rebound effect would be crucial too.

Keywords: Proton pump inhibitors (PPI), nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDS), gastroprotection, polymedicated, rebound effect, Morinsky-Green test.

Resumen

El uso de los Inhibidores de la bomba de protones (IBP) en nuestro país se ha visto muy aumentado en los últimos años de manera no justificada. En este trabajo se examinan, por un lado, las características generales de los IBP; y por otro, se analiza la utilización de los mismos en dos Farmacias Comunitarias de la Isla de Tenerife, mediante la elaboración de un cuestionario a los pacientes que iban a retirar su IBP. Esto permitió recabar información sobre la adecuación de la prescripción del IBP a las indicaciones recogidas para estos agentes, posible efecto rebote y grado de adherencia de los pacientes.

Los resultados evidencian una elevada prescripción de los IBP en situaciones clínicas no justificadas y/o consumiéndose de forma indefinida, sin reevaluación periódica de su continuidad. Destaca la elevada prescripción de estos agentes como gastroprotectores frente a fármacos no relacionados con los AINEs. Igualmente se constató un importante efecto rebote y un escaso grado de adherencia al tratamiento.

Los resultados sugieren insistir en la concienciación de los profesionales prescriptores para revisar todos aquellos tratamientos de largo tiempo y/o no ajustados a las indicaciones establecidas de los IBP y establecer una estrategia de reducción gradual para evitar el efecto rebote.

Palabras clave: Inhibidores de la bomba de protones (IBP), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), gastroprotección, polimedicados, efecto rebote, test de Morisky-Green.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Uso de los inhibidores de la bomba de protones en España

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) conforman uno de los principios activos más prescritos y dispensados en España. En la actualidad existen cinco comercializados en nuestro país: omeprazol, rabeprazol, esomeprazol, lansoprazol y pantoprazol. Este subgrupo terapéutico, incluido en el grupo de los fármacos antiulcerosos (Código ATC A02B), por su importante capacidad inhibitoria de la secreción ácida gástrica son los fármacos de elección en las enfermedades relacionadas con el ácido, constituyendo las principales indicaciones aprobadas para su uso¹.

Sin embargo, en las últimas décadas se ha observado una sobreutilización de estos fármacos, tanto a nivel extrahospitalario como hospitalario, que ha producido un incremento en el riesgo de efectos adversos y en el gasto sanitario^{2,3,4}.

El Observatorio del Uso del Medicamento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en uno de sus informes, indica que el consumo de antiulcerosos (IBP y anti-H2) en España ha pasado de 33,3 DHD en el año 2000 a 136,8 DHD en 2012, suponiendo un incremento de 310,4%, en parte explicado por el gran aumento del consumo de IBP (más del 500%). Estos últimos son el grupo más utilizado en todo el periodo, y ha pasado de representar el 65,4% del consumo total de antiulcerosos en el 2000 al 96,2% en el 2012 (Figura 1)¹.

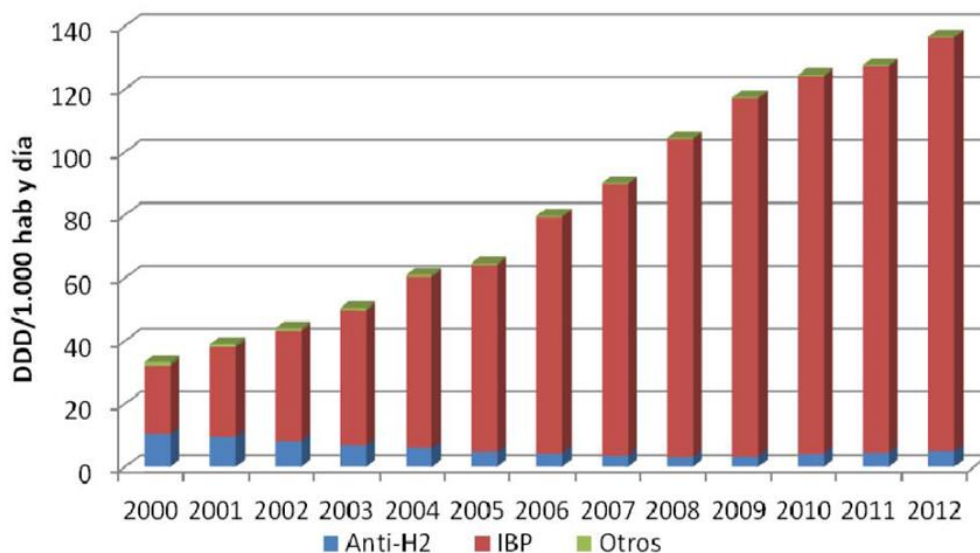


Figura 1. Consumo de antiulcerosos en España (DHD) entre 2000 y 2012

El IBP más utilizado es omeprazol, con 18,1 DHD en 2000 y 104,0 DHD en 2012, aumentando más de cinco veces su consumo en este periodo de tiempo. En el año 2012 omeprazol representó el 79,1% del consumo de los IBP y el 76,1% del consumo del total del grupo de antiulcerosos. El resto de IBP también han aumentado en este periodo, aunque en menor medida que omeprazol (Figura 2)¹.

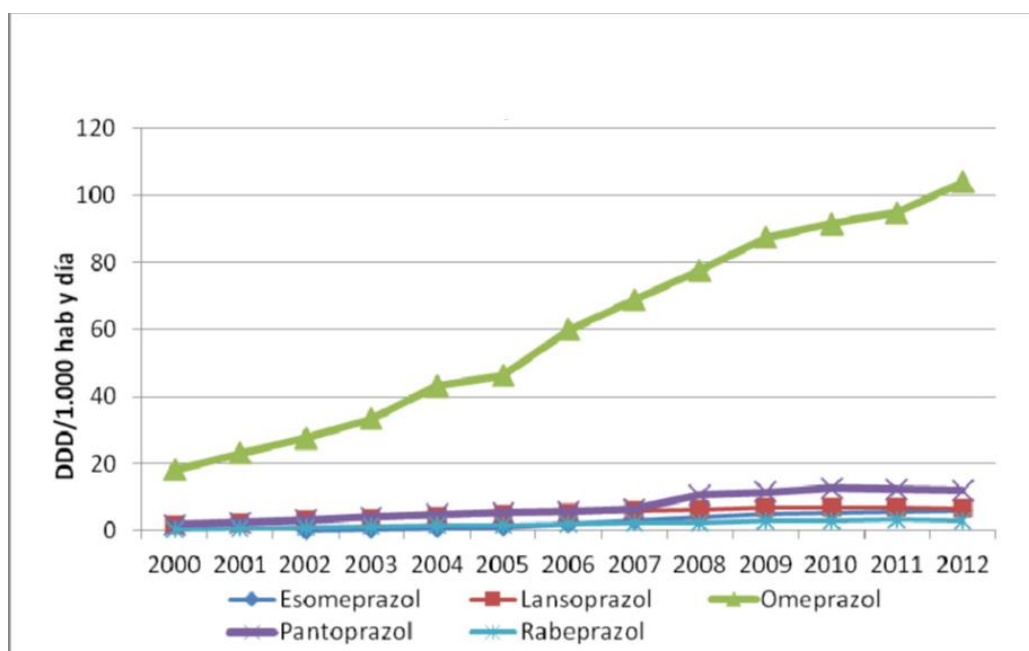


Figura 2. Consumo de los diferentes IBP en DHD, en España, entre 2000 y 2012

El aumento en España del consumo de IBP es el más alto de la UE con 120,7 DHD, siendo el valor medio de consumo para los países de la UE 71,4 DHD (Figura 3)⁵.

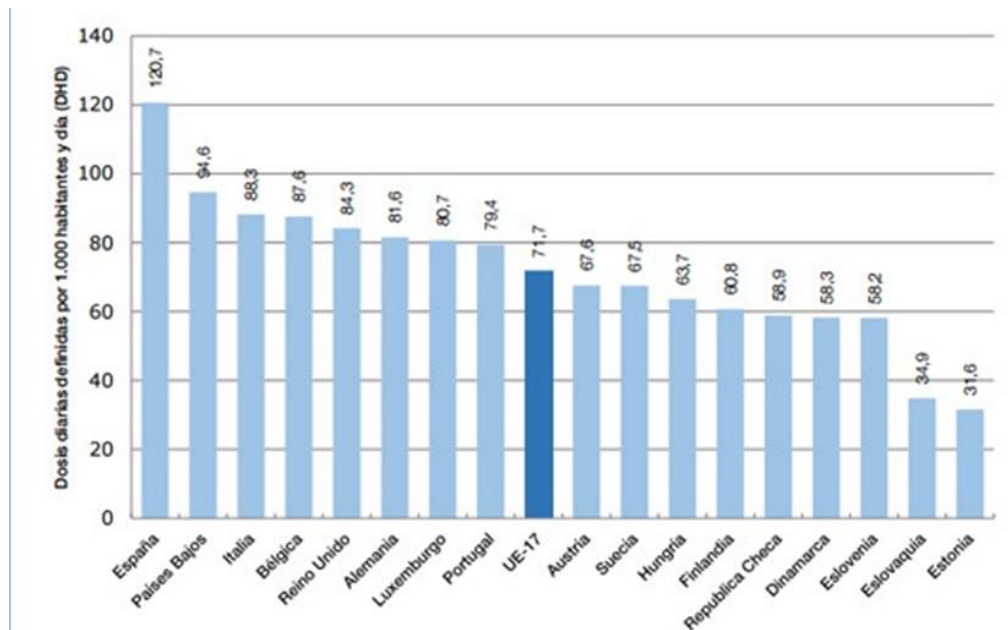


Figura.3. Consumo de antiulcerosos, en dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día (DHD), en diferentes países europeos.

2.2. Factores condicionantes del consumo elevado de IBP

La elevada tasa de consumo de IBP en España podría deberse a la suma de diferentes factores^{5,6,7,8}

- Favorable perfil “a priori” de eficacia y seguridad
- Falsa creencia de inocuidad
- Desplazamiento del consumo de antiácidos simples hacia los IBP
- Elevada utilización de AINEs durante largos periodos de tiempo
- Automedicación
- Envejecimiento de la población
- Uso en indicaciones poco precisas como la dispepsia
- Gastroprotección en pacientes polimedicados sin factores de riesgo
- Tratamiento empírico de afecciones gástricas menores
- Bajo precio

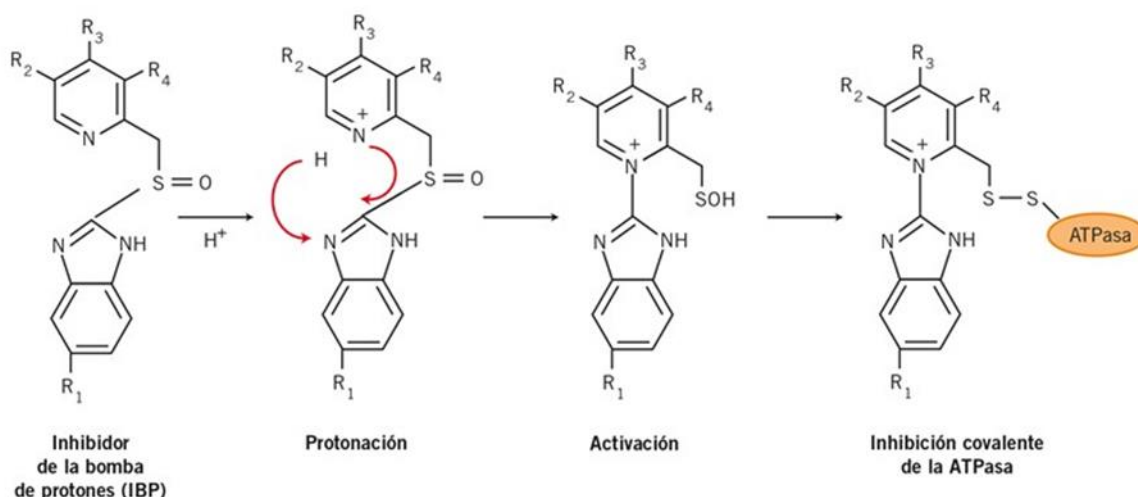
Por otra parte, no podemos olvidar que estos fármacos son frecuentemente denominados por la propaganda farmacéutica, los profesionales, las guías de práctica clínica e incluso los ciudadanos como “protectores gástricos”, cuando estos son fármacos antisecretores gástricos, no protectores.

2.3. Mecanismo de acción

Estos agentes inhiben de manera irreversible la bomba de protones o enzima H/K-ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica y, en consecuencia, van a disminuir la secreción ácida al actuar sobre el último paso fisiológico del proceso de forma selectiva.

Todos estos fármacos están constituidos por un núcleo estructural común a todos ellos, el 2-piridilmetilsulfonilbencimidazol, con variaciones en los grupos sustituyentes. Es por ello que todos comparten el mismo mecanismo de acción y la mayoría de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Los IBP son profármacos en forma de bases débiles que requieren de ser protonados en un ambiente ácido como es el estómago para activarse (Figura 4).



IBP	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Residuos de cisteína a los que se unen
Omeprazol (isómero R)	-OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	813, 892
Esomeprazol (isómero S)	-OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	813, 892
Lansoprazol			-OCH ₂ -CF ₃	-CH ₃	813, 321
Pantoprazol	-OCF ₂ H		-OCH ₃	-OCH ₃	813, 822
Rabeprazol			-O(CH ₂) ₃ -OCH ₃	-CH ₃	813

Figura 4. Estructura química de los IBP, modificaciones estructurales de estos fármacos en un medio ácido y residuos de cisteína a los que se unen (Tomado de Farmacología básica y clínica /Velázquez. 19a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2017).

La selectividad que presentan los IBP se debe a la característica básica de estos fármacos en la sangre, donde se encuentran en su forma no ionizada, por lo que pueden atravesar las membranas.

Cuando acceden al interior del canalículo de las células parietales, donde existe un pH ácido, se protonan y pasan a su forma ionizada quedando atrapados en forma de derivado sulfonamido. Éste derivado es capaz de formar enlaces covalentes de disulfuro con los residuos de cisteína que presenta la bomba de protones, inactivándola irreversiblemente y bloqueando la acción de bombear protones y, consecuentemente, reduciendo la acidez (Figura 5).

Los IBP inducen una hiposecreción prolongada pese a su corta semivida (entre 1 y 2 horas), ya que, al inhibir irreversiblemente a la enzima, obligan a que se deba sintetizar una nueva enzima para el restablecimiento de la secreción^{2,9}.

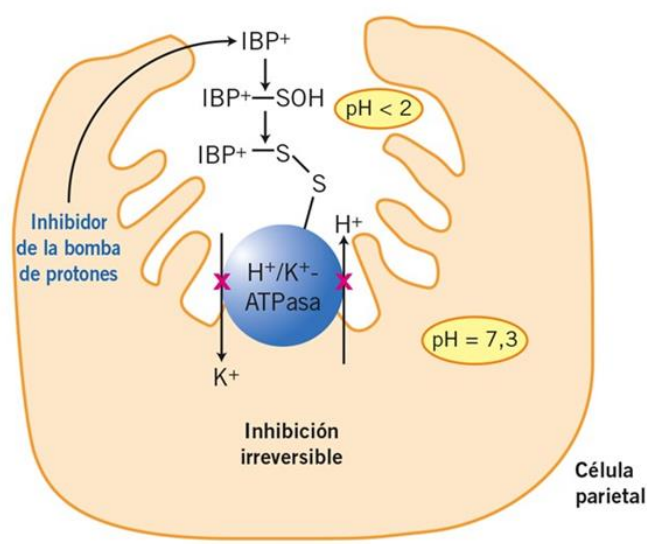


Figura 5. Mecanismo de acción de los inhibidores de la bomba de protones en el canalículo secretor de la célula parietal gástrica (Tomado de Farmacología básica y clínica /Velázquez. 19a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2017).

2.4. Indicaciones, posología y eficacia

Estos fármacos son empleados en enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica. Las indicaciones, posología y duración del tratamiento de los 5 IBP comercializados se pueden ver reflejados en la tabla I¹⁰. Los distintos IBP no presentan diferencias relevantes en cuanto a eficacia cuando se comparan a dosis equipotentes (Tabla II)^{2,10}. El omeprazol es el IBP con mayor experiencia de uso y menor coste, por lo que es el IBP más eficiente y por tanto el antisecretor de elección.

La excepción la marcan los IBP de última generación, rabeprazol y esomeprazol, que han demostrado mayor eficacia en la erradicación del *H. pylori* y en la curación de la esofagitis grave respecto al resto de IBP^{2,11}.

Tabla I. Indicaciones y posología autorizados por la Agencia Española del Medicamento Productos Sanitarios para los IBP.

Indicación	Duración de Tratamiento	Posología				
		Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Úlcera duodenal y gástrica	2-4 semanas	20mg/día	30mg/día	40mg/día	20mg/día	-
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	4-8 semanas	20-40mg/día	30mg/día	40mg/día	20mg/día	20-40mg/día
Erradicación del <i>Helicobacter pylori</i>	1 semana	20mg/12h	30mg/12h	40mg/12h	20mg/12h	20mg/12h
Úlcera producida por AINES	4-8 semanas	20mg/día	30mg/día	20mg/día	-	20mg/día
Prevención de úlceras por AINES en pacientes con alto riesgo de sangrado	Según tratamiento con AINE	20mg/día	15-30mg/día	20mg/día	-	20mg/día
Síndrome de Zollinger-Ellison*	Según clínica	20-120mg/día	60-180mg/día	-	60-120mg/24h	40mg/12h-160mg/24h

*Las dosis se deben ajustar individualmente para cada paciente, debiendo continuarse el tratamiento durante el tiempo que esté clínicamente indicado.

Tabla II. Dosis equipotentes entre los IBP

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Esomeprazol	Rabeprazol
Dosis baja *	10mg	15mg	20mg	10mg	10mg
Dosis habitual	20mg	30mg	40mg	20mg	20mg
Dosis alta	40mg	60mg	80mg	40mg	40mg

*Las dosis bajas comercializadas de los IBP sólo están indicadas en el tratamiento sintomático y/o de mantenimiento del ERGE

Para optimizar su eficacia, los IBP deben de administrarse por la mañana 60-30 minutos antes del desayuno con medio vaso de agua para evitar que los alimentos disminuyan su absorción, y en ningún caso deben de ser masticados o triturados para evitar su rápida inactivación por el pH del estómago^{10,12} Esto es debido a que, debido a su pKa, se inactivan con rapidez en el medio ácido del estómago, por lo que para la administración oral es necesario su formulación con cubierta entérica, absorbiéndose en el duodeno y presentando, en general, buena biodisponibilidad⁹.

2.5. Seguridad y prescripción de los IBP

Todos los estudios recientes de estos agentes apuntan que, a pesar de tratarse de fármacos muy efectivos y seguros, la existencia en la práctica médica de una elevada e inadecuada prescripción de IBP durante prolongados períodos de tiempo, favorece la aparición de efectos adversos, resultando necesario concienciar a los profesionales para potenciar el uso racional de estos fármacos y reducir riesgos asociados a esos tratamientos prolongados^{3,4,7,8,13,14,15}

A modo de ejemplo, en Canarias, según el Boletín Canario de Uso racional del Medicamento del Servicio Canario de Salud, de 363.161 pacientes que están en tratamiento con un IBP en las islas, solo un 30 % tenía justificada su prescripción, y un 20% de éstos superan los tiempos de tratamiento recomendado¹².

La indicación principal de los IBP es para enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica y que se hayan recogidas en las fichas técnicas o en la erradicación del *H. pylori*, pero muchas prescripciones lo son para afecciones gástricas menores, en situaciones clínicas no justificadas, o se están manteniendo en el tiempo de forma indefinida, sin reevaluación periódica de su continuidad o incluso en patologías no diagnosticadas². El error de prescripción más frecuente es la profilaxis de lesiones gastrointestinales en pacientes con bajo riesgo gastrolesivo^{2,16,17}.

El tratamiento con IBP a corto plazo raramente representa algún daño, pero no sucede lo mismo en tratamientos a largo plazo, debiendo en este caso prestar especial atención a los pacientes de edad avanzada, con una comorbilidad significativa y polimedicados. Aun así, el beneficio de los IBP a largo plazo parece estar por encima de cualquier riesgo siempre y cuando su uso responda a las indicaciones autorizadas, y no cuando su utilización escapa a las mismas^{15,18,19}.

2.6. Reacciones adversas

Las más habituales son cefalea, dolor abdominal, diarrea, meteorismo, náuseas y estreñimiento, que suelen ser de intensidad moderada y transitoria. Sin embargo, la seguridad de estos fármacos a largo plazo se ha relacionado con diferentes efectos adversos, algunos de ellos importantes para la salud.

Principales reacciones adversas a largo plazo de los IBP:

Infecciones relacionadas con la hipoclorhidria producida por los IBP	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> ^{20,21,22,23} , neumonía por microaspiración ^{4,24,25,26,27} , infecciones entéricas por <i>Campylobacter</i> y <i>Salmonella</i> , bacterias ácido sensibles ^{14,28} .
Alteración de la absorción intestinal por falta de ácido clorhídrico	Deficiencia de vitamina B ₁₂ ^{29,30} , magnesio ^{31,32} y por hierro ¹⁸ . La hipomagnesemia puede ser relevante en cuando se toman diuréticos o digoxina ³¹ .
Fracturas óseas.	De cadera, muñeca y columna, sobre todo en ancianas y en tratamientos superiores a un año ^{29,33} , y asociadas a otros factores de riesgo (tabaco, alcohol, mala nutrición, esteroides, enfermedad renal demencia, etc.) ¹³ .
Nefritis intersticial aguda	La nefritis intersticial es la enfermedad aguda más frecuentemente observada en usuarios de IBP, particularmente en ancianos ^{23,34,35} .
Hipersecreción ácida de rebote	Relacionada con el grado y duración del tratamiento y dificultando la interrupción del tratamiento, lo que a su vez favorece la prolongación del tratamiento para paliar síntomas que el propio tratamiento ha desencadenado ³⁶ .
Demencia	Algunos estudios revelan un significativo riesgo de desarrollar demencia en pacientes mayores expuestos a la terapia de IBP por largo tiempo ²³ .
Cáncer de estómago	Relacionado con el consumo continuado de IBP en sujetos con erradicación previa del <i>H. pylori</i> ^{4,36,37} .
Eventos cardiovasculares	Recientes publicaciones apuntan a un aumento del riesgo cardiovascular, no solo en pacientes con enfermedad coronaria y tratados con clopidogrel, sino incluso en la población general, sin historias de enfermedades cardiovasculares ^{4,38} .

Estos efectos secundarios, aunque poco frecuentes, pueden ser potencialmente graves por lo que debería realizarse una valoración beneficio-riesgo¹², en particular sobre aquellos pacientes de edad avanzada, con comorbilidad significativa y plurimedicados²⁹.

2.7. Interacciones farmacológicas de los IBP

Las principales interacciones de los IBP son consecuencia de interferencias en el proceso de absorción o en el de metabolización. En el primer caso, afectará a aquellos fármacos pH dependientes; así van a ver dificultada su absorción agentes como itraconazol, ketoconazol, vitamina B₁₂, sales de hierro o incrementada fármacos como digoxina, furosemida o AAS^{10,36}

En cuanto a las interacciones asociadas con el proceso de metabolización hepática, las más importantes se relacionan con la inhibición competitiva de los IBP (con la excepción del rabeprazol) sobre el citocromo P450 (isoenzima CYP2C19), lo que puede prolongar la depuración, o reducir el paso a sus formas activas, de aquellos fármacos sustratos para el CYP2C19^{39,40}. Son muchos los fármacos afectados por el CYP2C19 cuando se asocian con un IBP, así benzodiazepinas, anticoagulantes antagonistas de la vitamina K o cilostazol verán disminuidos su depuración e incrementados sus niveles séricos y por tanto sus efectos. Por el contrario, el antiagregante clopidogrel verá disminuida la transformación a su metabolito activo, con la consiguiente reducción de eficacia ^{7,10,40}

Principales Interacciones a nivel del metabolismo hepático de los IBP

Benzodiazepinas	Diazepam, flurazepam o triazolam metabolizados por oxidación pueden aumentar sus niveles plasmáticos en presencia de IBP ^{9,39,40}
Antagonistas de la vitamina K	Necesario ajustar el anticoagulante, según el INR, para evitar el riesgo de hemorragia ^{9,40} .
Cilostazol	Incremento de los niveles del inhibidor de la fosfodiesterasa 3, cilostazol, debido a un descenso de su metabolismo hepático por inhibición de la isoenzima CYP2C19 por parte del omeprazol ^{10,40} .
Clopidogrel	Riesgo de eventos cardiovasculares con el omeprazol y esomeprazol. La inhibición del CYP2C19 impide la activación del profármaco clopidogrel en su metabolito activo. Algunos autores abogan por el empleo de esomeprazol o pantoprazol, que apenas influyen en la isoenzima CYP2C19 ^{10,13,18,40}

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es recopilar información sobre el excesivo y tal vez injustificado uso de los IBP.

Para ello, se han seguido los siguientes objetivos específicos:

- Estudiar las características de utilización de los IBP en dos Farmacias Comunitarias.
- Analizar la adecuación de la prescripción de los IBP a las indicaciones o usos recogidas para estos agentes.
- Comprobar el grado de adherencia y de correcto uso de los pacientes bajo tratamiento con IBP.
- Investigar la posible aparición de efecto rebote al suspender la toma del IBP.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un pequeño estudio observacional y transversal de prescripción-indicación en pacientes consumidores de IBP, que acuden a dos Oficinas de Farmacias, una ubicada en el municipio de Santa Cruz de Tenerife y otra en el sur de Tenerife, en el municipio de Arona, entre los meses de enero y mayo de 2020.

Para ello se elaboró un cuestionario de doce preguntas (Tabla III), recabándose, en el momento de la dispensación, datos demográficos sobre el demandante (edad y sexo); sobre el prescriptor (atención primaria o especializada); indicación y tiempo de duración del tratamiento; sobre el consumo de otros medicamentos por posibles interacciones; y, por último, se recogió información sobre el nivel de adherencia al tratamiento, por parte del paciente, aplicando el test de Morisky-Green⁴¹.

Este test consiste en realizar 4 preguntas concretas de respuesta sí o no entremezcladas con el resto de cuestiones sobre las cuales determinamos si la persona está cumpliendo o no con el tratamiento. Estas 4 cuestiones son las siguientes:

¿Toma correctamente el IBP? (Hora y forma)	Sí	No
¿Olvida alguna vez tomar el IBP?	Sí	No
¿Deja de tomarlo cuándo se siente mejor?	Sí	No
¿Cuándo se siente mal deja de tomarlo?	Sí	No*

*Para que se considere que la persona cumple debe de responder correctamente a las preguntas de forma: Sí/No/No/No.

Tabla III. Cuestionario sobre uso de IBP en la Oficina de Farmacia

1. ¿Edad y sexo del paciente?
2. ¿Quién le prescribió el IBP por primera vez: médico de atención primaria o especialista?
3. ¿Se resolvió su problema con el IBP?
4. ¿Desde cuándo toma el IBP?
5. ¿Hasta cuándo lo tiene que tomar?
6. ¿Ha dejado de tomar el IBP? En caso afirmativo ¿Qué ocurrió?
7. ¿Motivo por el que toma el IBP?
8. ¿Toma correctamente el IBP (hora y forma)?
9. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos IBP?
10. ¿Deja de tomarlo cuando se siente mejor?
11. ¿Cuándo se siente mal deja de tomarlo?
12. ¿Toma otros medicamentos: esporádicos o habituales?

A cada uno de los pacientes participantes en este cuestionario, se les informó del tipo de estudio en el que iba a participar, así como de su carácter anónimo y voluntario (Anexo I).

Los cuestionarios fueron cumplimentados con los pacientes que acudían a las Oficinas de Farmacia de Santa Cruz de Tenerife y de Arona a retirar un IBP para uso propio y que aceptasen participar en el estudio, asegurándoles la confidencialidad del mismo.

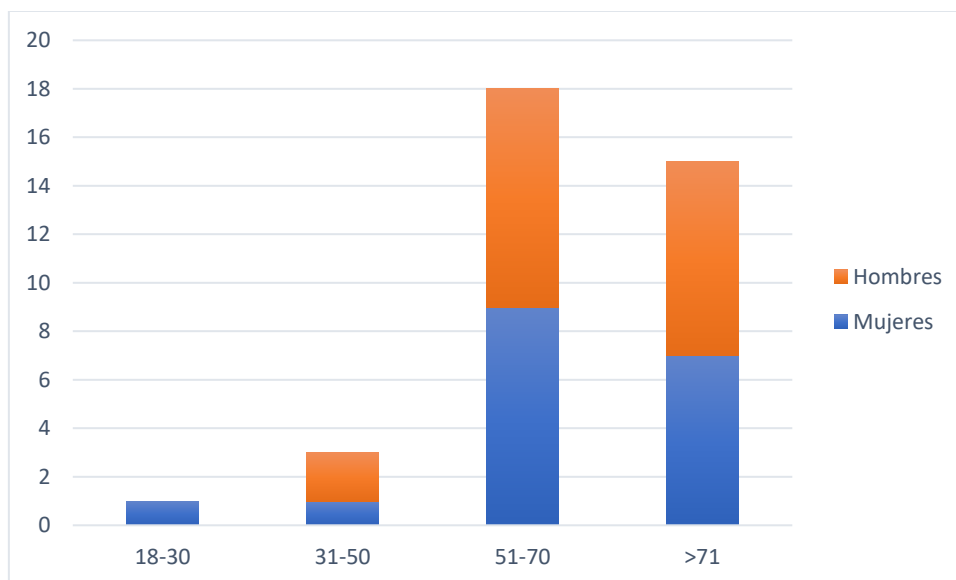
En los casos en los que se detectó un uso incorrecto o un insuficiente conocimiento sobre el IBP, se procedió a realizar una labor de Atención Farmacéutica, orientando al paciente sobre el uso adecuado del mismo y proporcionando educación general sobre los medicamentos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica específica sobre las indicaciones y potenciales efectos adversos por el uso prolongado de los IBP, recurriendo para ello a bases de datos como PubMed, ScienceDirect, Elsevier o PQ. También se recopiló información de páginas web de instituciones oficiales como la de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la del Consejo General de Colegios Farmacéuticos, BotPlus.

Las tablas y gráficas elaboradas se han realizado haciendo uso del programa informático Microsoft Office Excel 2016.

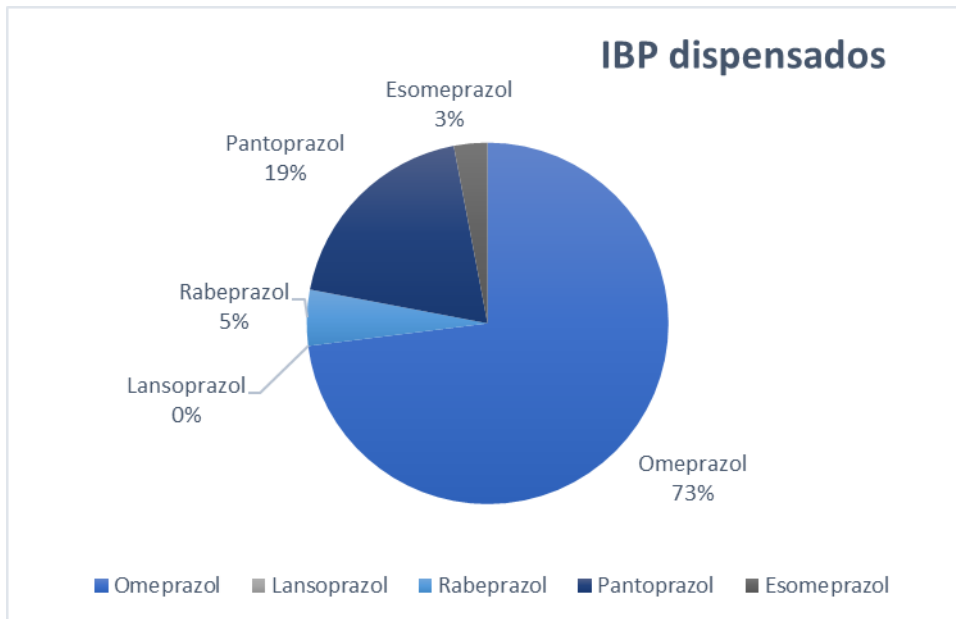
5. RESULTADOS

El estudio incluyó a 37 pacientes, 18 mujeres (49%) y 19 hombres (51%) que aceptaron participar voluntariamente en el estudio. La edad media fue de 65 años (intervalo 27-91 años). En la gráfica 1 se representa la prescripción de los IBP por rango de edades y sexo, observándose que la prescripción de estos agentes es mayoritariamente en personas mayores, muchos de ellos polimedcados y con factores de riesgo asociados a su edad.



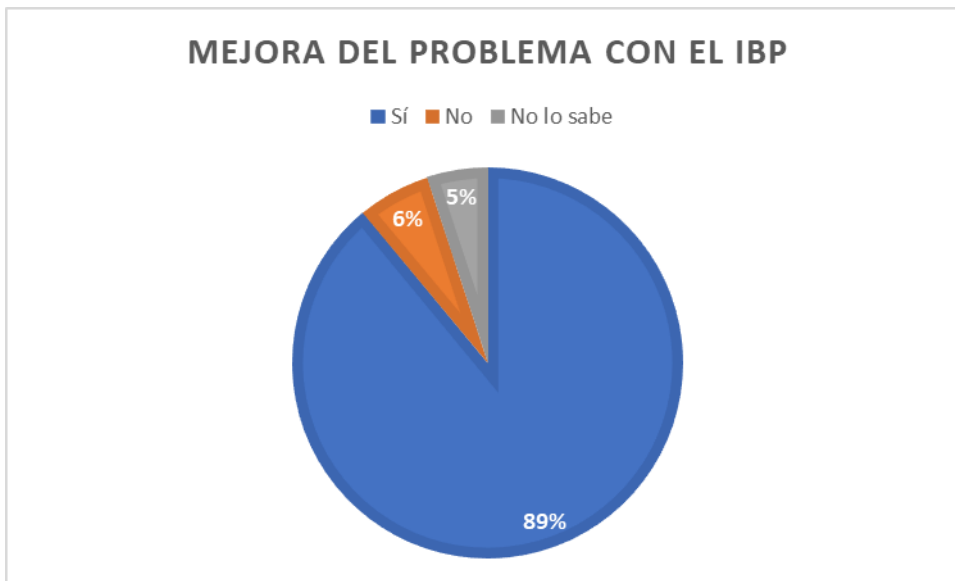
Gráfica 1. Prescripción de IBP por rango de edad y sexo.

El IBP más prescrito (gráfica 2) es el omeprazol, 73% del total de las dispensaciones, seguido muy de lejos por el pantoprazol (19%), algo lógico ya que el omeprazol es el más antiguo del grupo y su eficacia es similar a la de los demás IBP.



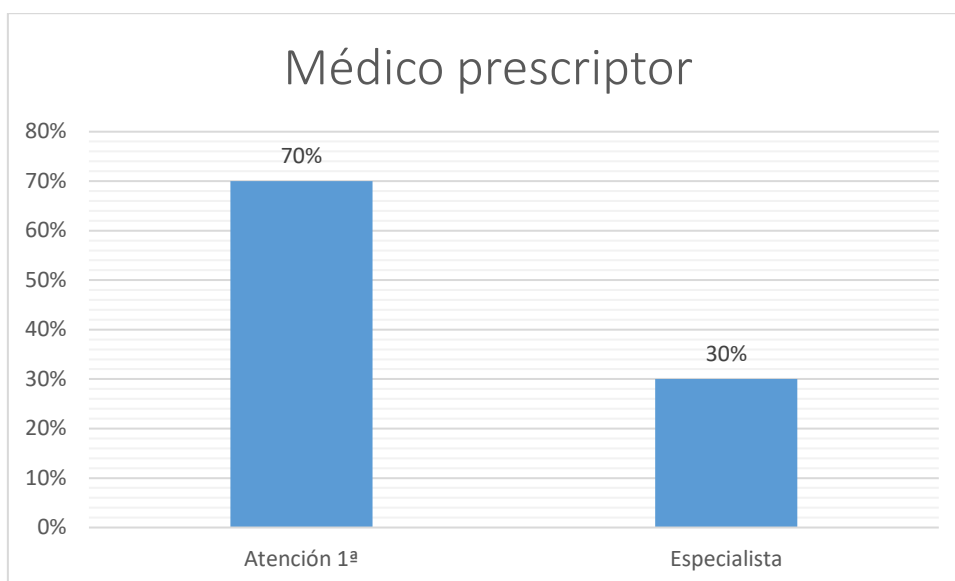
Gráfica 2. Porcentaje de dispensación de los diferentes IBP.

A la pregunta sobre la mejora de su patología con el IBP, el 89% de los encuestados respondió afirmativamente, lo que evidencia la eficacia de estos agentes.



Gráfica 3. Porcentaje de mejora del problema debido al motivo de indicación.

En la gráfica 4, se constata que la prescripción por primera vez del IBP la realizó en el 70% de los casos el médico de atención especializada, frente al 30% del médico especialista.



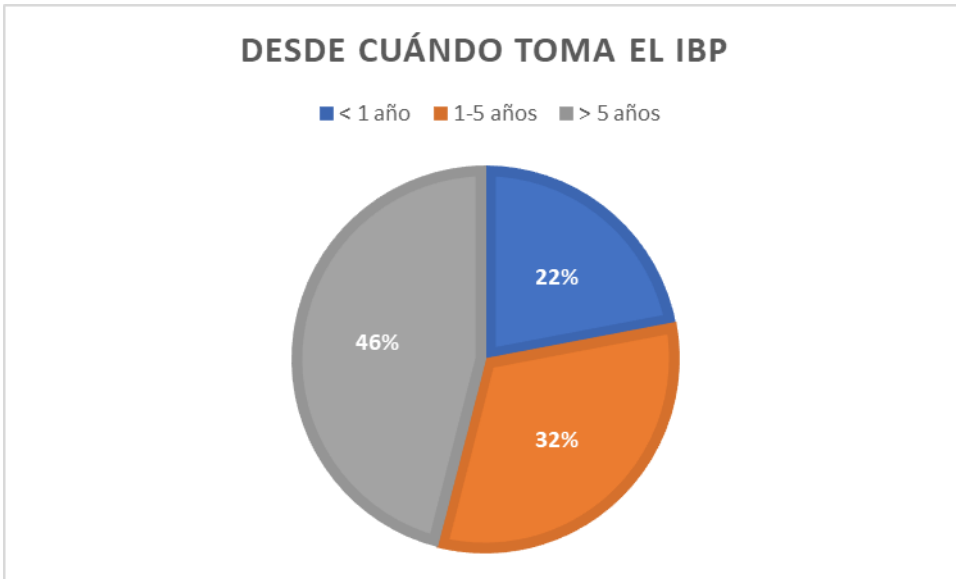
Gráfica 4. Prescripción inicial del IBP.

En las gráficas 5, 6 y 7 se muestran el tiempo que llevan tomando el IBP, hasta cuando tienen que tomarlo, y el porcentaje de abandonos y sus consecuencias (efecto rebote), respectivamente.

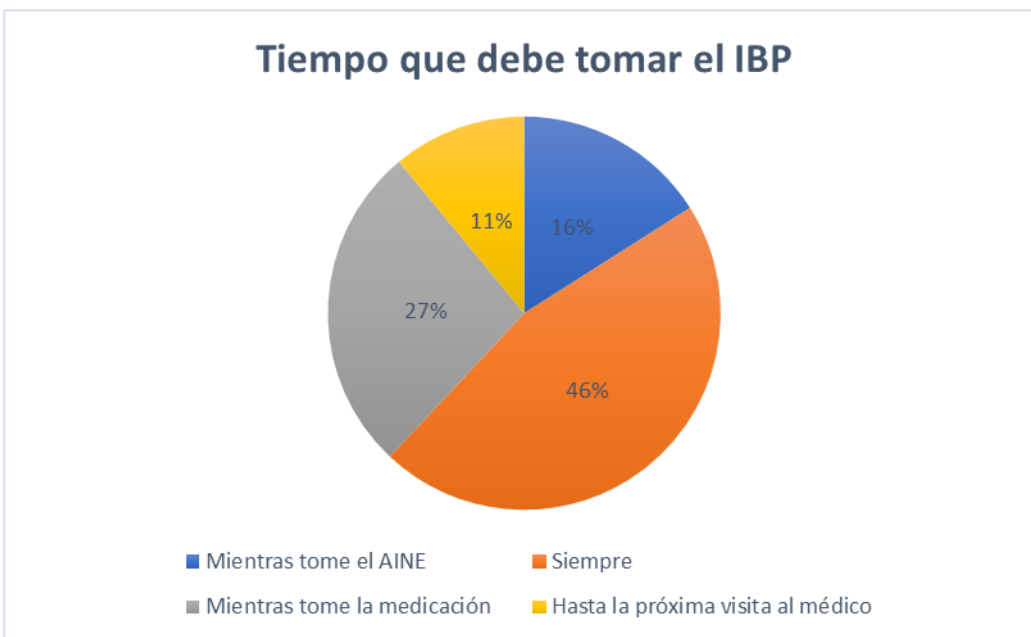
En cuanto al tiempo que llevan tomando el IBP, el 78% de los encuestados llevan tomando el IBP más de 1 año y el 46% más de 5 años, cifras elevadas que sugieren un uso excesivamente prolongado en el tiempo. Este uso prolongado se confirma con los resultados a la pregunta tiempo previsto del tratamiento, pues el 46% responde siempre, 27% mientras toma la medicación, el 16% mientras toma el AINE y el 11% hasta la próxima visita al médico.

Respecto al motivo de prescripción, sorprende enormemente que un 43% lo hace por estar tomando otros medicamentos diferentes a los AINEs., algo que no se corresponde con las indicaciones aprobadas.

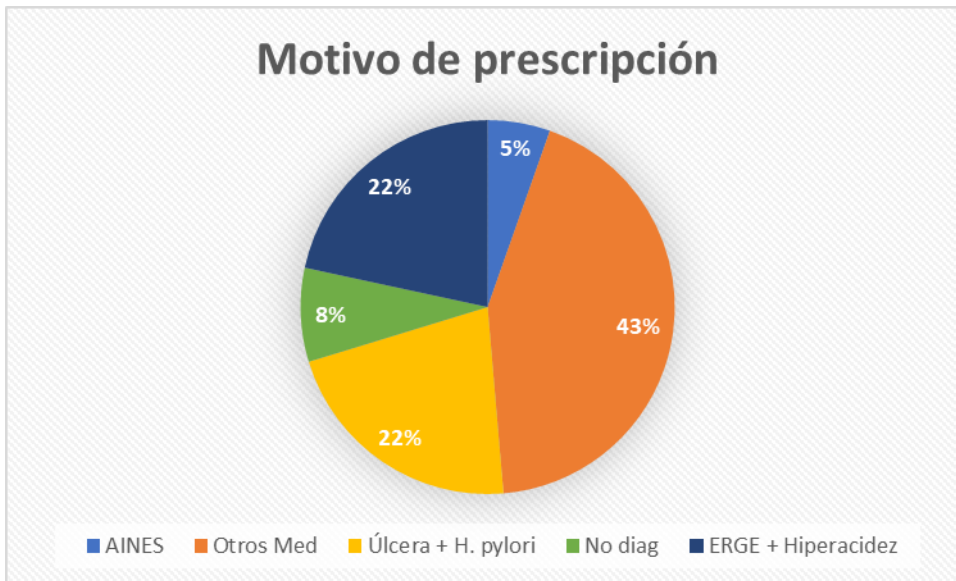
En lo que se refiere al porcentaje de abandonos, un 38% han dejado de tomar los IBP en alguna ocasión, de los cuales el 71% presentó alguna molestia gástrica compatible con rebote ácido por supresión del IBP.



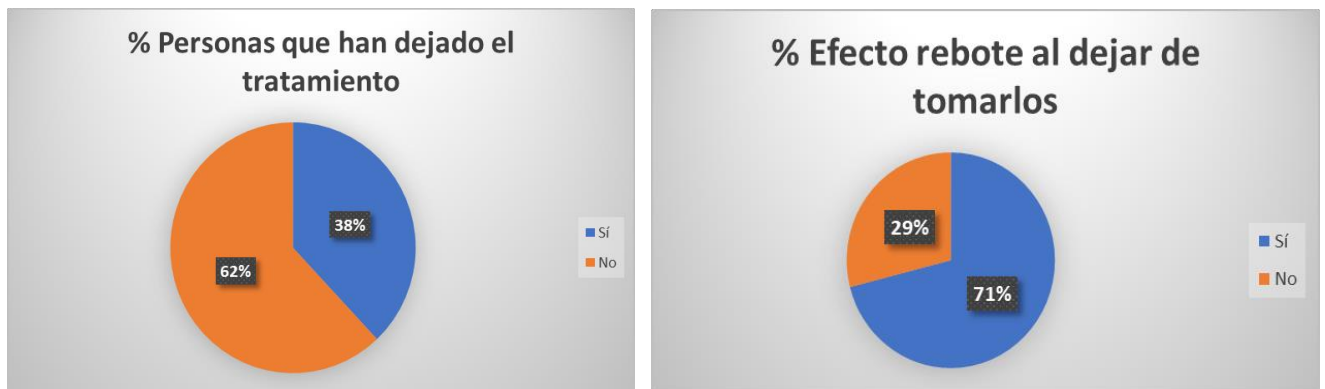
Gráfica 5. Tiempo transcurrido de tratamiento del IBP.



Gráfica 6. Duración prevista del tratamiento



Gráfica 7. Motivos de la prescripción del IBP

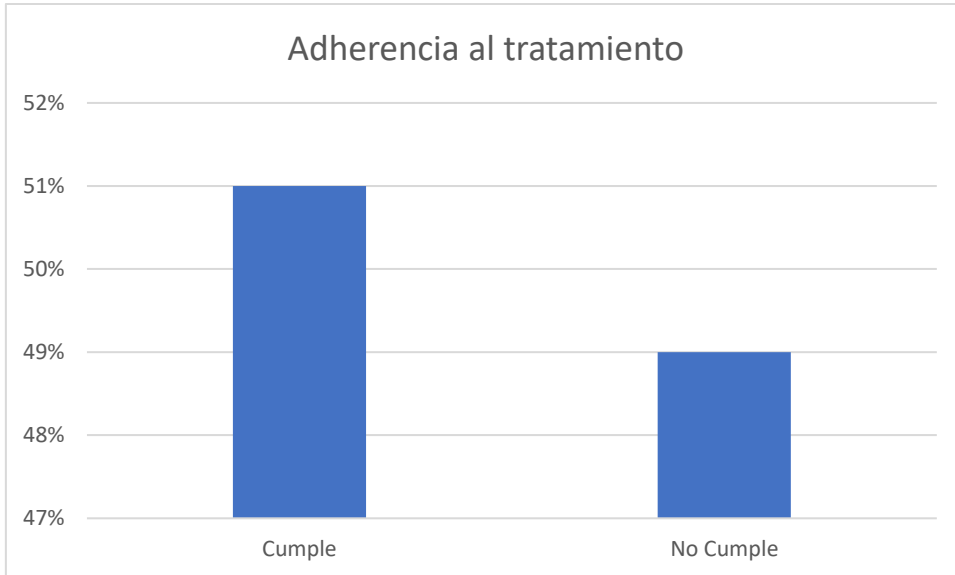


Gráfica 8. % de personas que dejaron el tratamiento y porcentaje de aparición de efecto rebote.

Finalmente, en cuanto al grado de adherencia, según el test de Morisky-Green, los resultados a las 4 preguntas formuladas son presentados en la tabla IV y en la gráfica 9, donde se representa los % de pacientes cumplidores y no cumplidores, comprobándose un porcentaje similar entre ambos grupos de pacientes.

Tabla IV

	Si	No
¿Toma correctamente el IBP? (Hora y forma)	68%	32%
¿Olvida alguna vez tomar el IBP?	35%	65%
¿Deja de tomarlo cuándo se siente mejor?	43%	57%
¿Cuándo se siente mal deja de tomarlo?	11%	89%

**Gráfica 9.** Adherencia al tratamiento

6. DISCUSIÓN

Los IBP muestran gran efectividad y una razonable seguridad²⁹, por lo que desde su aparición gozaron de gran aceptación en el tratamiento de las patologías relacionadas con la secreción ácida gástrica⁹. Igualmente, su denominación habitual de “protector de estómago”, refleja el grado de popularidad de estos agentes tanto en sanitarios como en pacientes⁸.

El uso de estos agentes se da sobre todo en personas mayores, en un elevado porcentaje por encima de los 70 años, muchos pluripatológicos y polimedicados, lo que aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos e interacciones con otros agentes farmacológicos^{12,29}.

El omeprazol, con un porcentaje del 73% fue el IBP más prescrito seguido muy de lejos por el pantoprazol (19%). Estos resultados están en la línea de otros trabajos⁷ y son totalmente esperados, ya que el omeprazol fue el primer IBP en salir al mercado, su seguridad y eficacia están contrastadas; es el más barato del grupo al ser el primero en comercializarse; y los otros IBP que han venido después no ha aportado

grandes ventajas en cuanto a eficacia y seguridad. Por otro lado, la eficacia de los IBP se evidencia en que el 89% afirma que ha resuelto su problema para el que fue prescrito el IBP.

El 70% de las prescripciones son realizadas por el médico de atención primaria, lo cual puede relacionarse con una prescripción para patologías no diagnosticadas, algo que se ve confirmado por las otras respuestas de los pacientes. De hecho, el 78% de los pacientes llevan tomando el IBP más de 1 año, y el 46% más de 5 años. Esto pone de manifiesto que muchos tratamientos se instauran y no se revisan a lo largo del tiempo.

Si se analiza el “tiempo que debe tomar el IBP”, los datos están en la misma línea, ya que el 46% lo debe hacer siempre y el 27 % mientras toma otros medicamentos (excluidos los AINES) y el 16% mientras toma el AINE. Esto sorprende ya que todas las guías clínicas recomiendan evitar el uso prolongado de IBP, salvo en pacientes que necesitan tomar AINEs y con factores de riesgo asociados^{12,15} y, en todo caso, habría que hacer una valoración riesgo/beneficio del tratamiento con IBP, ya que estos reducen, pero no eliminan el riesgo asociado a los AINEs (efectos adversos cardiovasculares y renales)^{13,14,15}, y por el contrario aumentan el riesgo de efectos adversos^{12,29}.

En cuanto a los motivos de prescripción, constatamos que el 43% lo hace porque toma otros medicamentos y aunque hay muchos fármacos que pueden causar daño en el aparato digestivo, no hay evidencias que respalden esta práctica. Pero la falsa creencia de que protegen el estómago ha generalizado su uso situaciones no indicadas y durante un tiempo excesivamente largo^{3,4,6,7,13,14,15}. Solo está justificada la prevención de la gastropatía por AINEs en pacientes con factores de riesgo (Edad <65 años, historia previa de úlcera o complicaciones, dosis altas de AINEs y/o durante tiempo prolongado, terapia conjunta con fármacos gastrolesivos como otros AINEs, incluido el AAS a dosis antiagregantes, antidepresivos ISRS) o con comorbilidad grave (cardiovascular, renal, hepática)¹². En otras patologías como ERGE, úlcera péptica, *Helicobacter pylori* o dispepsia, el tiempo de tratamiento y posología se ajustará a las indicaciones autorizadas por la AEMPS y que varía entre 2 y 8 semanas¹⁰. En definitiva, un 43% de las prescripciones no tenían una indicación terapéutica justificada.

Otro aspecto importante es que el 71% de los pacientes que dejan de tomar el IBP presentan efecto ácido de rebote. La supresión de la medicación transforma a un paciente sin molestias gástricas en un enfermo con acidez, lo que perpetúa la

necesidad del IBP, además de aumentar el riesgo de aparición de interacciones y reacciones adversas^{8,12}.

En cuanto al grado de adherencia se constata que solo el 51% puede considerarse cumplidores. Los principales incumplimientos se refieren al hecho de dejar de tomar el fármaco cuando se siente mejor (43%) y a la discontinuidad en la toma (35%). También, es de resaltar que la casi la tercera parte (32%) no toma correctamente el IBP en forma y hora. Esto datos ponen de manifiesto la necesidad orientar y educar en el uso racional del medicamento, como parte de la actividad de atención farmacéutica, en este caso particular informando que estos medicamentos se deben tomar por la mañana y en ayunas^{1,40}.

Respecto a posibles interacciones con otros fármacos administrados paralelamente, no se detectó, entre los consumidores de IBP de este estudio, fármacos capaces de interactuar con los IBP, tales como anticoagulantes, benzodiazepinas o clopidogrel.

En resumen, se desprende que hay una elevada prescripción de IBP en gastropatías sin criterios de adecuación a las indicaciones establecidas y durante largos períodos, sobre todo pacientes de edad avanzada, pluripatológicos y polimedicados, lo que incrementaría el riesgo de aparición de efectos adversos e interacciones con otros agentes farmacológicos; así como un frecuente efecto rebote al cesar el tratamiento y una falta de adherencia en la administración de los IBP.

Estos datos sugieren revisar todos los tratamientos de largo tiempo y/o no ajustados a las indicaciones establecidas de los IBP y establecer una estrategia de reducción gradual para evitar el efecto rebote¹² y el riesgo de posibles reacciones adversas.

7. CONCLUSIONES

1. Se constata una elevada prescripción de IBP durante prolongados períodos de tiempo sin justificación terapéutica.
2. Los motivos de prescripción de estos agentes, en un porcentaje excesivamente alto, tampoco se ajustan a las indicaciones establecidas en las guías de práctica clínica y fichas técnicas de estos fármacos.
3. Hay un uso generalizado de los IBP en la prevención de gastropatías no relacionadas con la toma de AINEs, no habiendo evidencias que respalden esta práctica.
4. Se detecta un elevado número de casos de fenómenos de rebote ácido al suspender la medicación del IBP, después de un consumo prolongado en el tiempo, lo cual incita al paciente a volver a tomar el antisecretor y a perpetuar el consumo crónico de estos agentes.
5. Aunque se trata de fármacos seguros, el uso crónico de los mismos sin una evaluación riesgo/beneficio aumenta el riesgo de reacciones adversas e interacciones con otros fármacos, sobre todo tratándose mayoritariamente de pacientes polimedicados y pluripatológicos.
6. Se hace necesario desde la Farmacia Comunitaria la realización de una atención farmacéutica que conduzca a una mejora de la adherencia al tratamiento de los IBP.
7. Finalmente, los resultados de este TFG sugieren insistir en la concienciación de los profesionales prescriptores para revisar todos aquellos tratamientos de largo tiempo y/o no ajustados a las indicaciones establecidas de los IBP y establecer una estrategia de reducción gradual para evitar el efecto rebote.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet] 2014: Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012; [Consultado: 21 Abril 2020] Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
2. Aguilera Castro, L., Martín de Argila de Prados, C. y Albillos Martínez, A. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*: 2016; 108 (3): 145-153.
3. Eid, S. M., Boueiz, A., Paranjji, S., Mativo, C., Regina Landis, B. A., & Abougergi, M. S. (2010). Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Internal Medicine*, 49(23): 2561-2568. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.4064>
4. Lanás-Gimeno A, Hijos G, Lanás Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019 Nov; 18(11): 1043-1053. DOI: 10.1080/14740338.2019.1664470.
5. España supera a la UE en el uso de IBP y antidepresivos [Internet] 2016. *Correo Farmacéutico*. [Consultado 12 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.diariomedico.com/farmacia/profesion/espana-supera-la-ue-en-el-uso-de-ibp-y-antidepresivos.html>
6. Cristellys, J. y Mateos, R. Valoración del uso de los inhibidores de la bomba de protones en la población. *FarmaJournal*,. 2017; 2(1): 73-84.
7. Hernández-Arroyo, M.J., Díaz-Madero, A., Enríquez-Gutiérrez,E., Teijeiro-Bermejo, M.C., Sáez-Rodríguez, E. y Gutiérrez-Martín, M.R. Análisis de la utilización de inhibidores de la bomba de protones en Atención Primaria. *Semergen* 2018; 44(5): 316-322.
8. Madrilejos R. Inhibidores de la bomba de protones y el balance riesgo/beneficio. *Butlletí d'informació terapèutica. Generalitat de Catalunya*. 2013; 24.
9. Barrachina, M.D. y Calatayud, S. Farmacología de las secreciones gastrointestinales. En: P. Lorenzo [et al.], coordinadores. *Farmacología básica y clínica* /Velázquez. 19a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2017; p 549-561.

10. Fichas técnicas Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol y Esomeprazol AEMPS. [Internet]. Madrid AEMPS.CIMA. [Consultado: 21 Abril 2020] Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> 7
11. McNicholl AG1, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36 (5): 414-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x> 8
12. BOLCAN: Boletín Canario de uso Racional del Medicamento del SCS [Internet] 2015: Prescripción razonada de IBP. Volumen 7; número 1 [Consultado: 21 Abril 2020] Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocumento=2ee931e3-31cf-11df-b5d7-a3a2fbc2f35&idCarpeta=61e907e3-d473-11e9-9a19-e5198e027117>
13. Denis M. McCarthy. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Current Opinion in Gastroenterology* 2010; 26: 624–631
14. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse effects associated with proton pump inhibitors. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176: 172–4.
15. Scarpignato, C., Gatta, L., Zullo, A. et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016; 14: 179. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z>
16. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. Clostridium difficile-associated diarrhoea and proton pump inhibitor therapy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1001-10. DOI: 10.1038/ajg. 2012.179
17. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection With Acid Suppressing Drugs and Antibiotics: Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011-19.
18. Azpiazu Garrido, M y Muñoz Hernández, I.S. Adecuación y seguridad en el consumo crónico de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clin Med Fam* 2017; 10(2): 70-77
19. Elias, E., Targownik, L.E. The Clinician's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events. *Drugs* 2019; 79: 715–731 <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01110-3>

20. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 11165-77 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x>

21. Leonard J, Marchall KJ, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2047-56

22. Proton Pump Inhibitors (PPIs) Drug Safety Communication: Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) can be associated with stomach acid drugs. FDA U.S. Food and Drug Administration. 2012; 1. ID 92145

23. Megan Jaynes and Avinash B. Kumar. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2019; Vol.10: 1–13. DOI: 10.1177/2042098618809927

24. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0128004. Published 2015 Jun 4. doi: 10.1371/journal.pone.0128004

25. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: The use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1269-1281. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x>

26. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1418-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.09.010>

27. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0128004. Published 2015 Jun 4. doi:10.1371/journal.pone.0128004

28. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter Wet al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 491–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03601.x>

29. Eusebi, L. H., Rabitti, S., Artesiani, M.L., Gelli, D., Montagnani, M., Zagari, R.M. and Bazzoli, F. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017; 32: 1295–1302. <https://doi.org/10.1111/jgh.13737>

30. de-la-Coba Cristóbal, Argüelles-Arias Federico, Martín-de-Argila Carlos, Júdez Javier, Linares Antonio, Ortega-Alonso Aida et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2016 Abr [citado 2020 Abr 12]; 108(4): 207-224. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082016000400007&lng=es.
31. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Nota informativa. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Referencia: MUH (FV). [Internet]. 27 Dic 2011. [Consultado 12 Abr 2020]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf
32. FDA Drug Safety Communication. Low magnesium levels can be associated with long term use of proton pump inhibitor drugs (PPIs). Washington DC, US. Food and Drug Administration, 2011.
33. H.W. Thaler, C.S. Sterke & Tischa J.M. Van Der Cammen. Association of proton pump inhibitor use with recurrent falls and risk of fractures in older women: A study of medication use in older fallers. *The journal of nutrition, health & aging* volume 2016; 20: 77–81.
34. Moledina, D.G., Perazella, M.A. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol* 2016; 29: 611–616. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0309-2>
35. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(2): 238–246. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7193
36. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2017; 67: 28–35. doi:10.1136/gutjnl-2017-314605
37. Elias, E., Targownik, L.E. The Clinician's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events. *Drugs* 2019; 79: 715–731. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01110-3>
38. Wengen Zhu, and Kui Hong. Potential Cardiovascular Risks of Proton Pump Inhibitors in the General Population *Int Heart J.* 2017; 58: 163-166.
39. Wedemeyer, R., Blume, H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf.* 2014; 37: 201–211. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0144-0>

40. Base de Datos de medicamentos del Consejo General de Farmacéuticos (Bot PLUS 2.0): <https://botplusweb.portalfarma.com/>
41. Rodríguez Chamorro, M. A.,García-Jiménez, Amariles, E., Rodríguez Chamorro, A. y Faus, M. J. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Aten. Primaria. 2008; 40 (8): 413-7.

ANEXO I (Consentimiento informado)

Fecha:...../...../2020.

Nombre y apellidos.....

Años nacimiento.....Sexo.....

Domicilio.....Población.....

MANIFIESTA:

1. Que acepto participar libre y voluntariamente en la encuesta realizada por Alejandro González Ortiz con el objetivo de recabar información relacionada con la medicación que tomo para su trabajo de fin de grado por la ULL.
2. Que tendré que responder a una batería de preguntas que me tomará aproximadamente 10 minutos de mi tiempo y que puedo dejar de contestar a las preguntas cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona.
3. Que estoy informado, por parte del encuestador, de todas las cuestiones y dudas que respecto a esta encuesta me surgieron.
4. Que reconozco que la información que yo aporte en el curso de esta encuesta será tratada de manera confidencial y anónima y que no serán usadas para ningún otro propósito diferente al del Trabajo de Fin de Grado de Alejandro González Ortiz sin mi consentimiento, según dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal

AUTORIZO:

Al estudiante en prácticas Alejandro González Ortiz a que me formule las preguntas relacionadas con mi tratamiento farmacológico, y a que pueda disponer de los mismos de manera anónima para la elaboración de su Trabajo de Fin de Grado.

Aceptación

Firma del paciente.

Firma del encuestador